Münster 1937 No/2 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Über die Erregung des Atemzentrums durch die Sympathicusreizmittel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster / Westf.

Vorgelegt von
Felix Blasum
aus Albachten / Westf.

1935

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Während im allgemeinen im Wirkungsbild des Adrenalins die peripheren, an den sympathischen Nervenendigungen in Erscheinung tretenden Erregungssymptome, ganz in den Vordergrund gerückt werden, so treten doch unter der Adrenalinwirkung auch Symptome auf, die eine Beteiligung auch zentraler Angriffspunkte beweisen. Bekannt ist die Erregungswirkung am Vaguszentrum bei hoher Blutdrucksteigerung durch Adrenalin, die aber nicht als unmittelbare Wirkung aufgefaßt werden kann, sondern eine Folge der Gegenregulation gegen die Blutdrucksteigerung ist. Als unmittelbare zentrale Wirkung dürfte hingegen die zuerst von Freund[1]) beschriebene Wirkung auf das Wärmezentrum aufzufassen sein. Je nach der Dosierung tritt nach intravenöser Zufuhr beim Kaninchen entweder Fieber oder Kollaps auf. Eine weitere zentrale Wirkung betrifft das Atemzentrum, bei der nicht ohne weiteres zu sagen ist, ob es sich dabei um Rückwirkungen von Seiten des Kreislaufes handelt. Unmittelbar nach der intravenösen Injektion kommt es, wie lange bekannt ist, zu einem Atemstillstand von kurzer Dauer. Daran schließt sich eine längere Zeit bestehende Steigerung von Atemfrequenz und Volumen an, die, wie Koch[2]) gezeigt hat, ein wirksames Gegenmittel gegen die Morphinwirkung auf die Atmung ist. Therapeutisch ist von dieser Erregungswirkung des Adrenalins auf die Atmung wenig Gebrauch gemacht worden, wohl in erster Linie, weil es nur auf dem Wege der intravenösen Injektion wirksam zugeführt werden kann und dabei die brüske Kreislaufswirkung sowie das rasche Abklingen der Adrenalinwirkung überhaupt infolge der raschen Zerstörung im Körper, einen Gegengrund gegen die Anwendung darstellt.

Inzwischen sind eine größere Zahl von Substanzen hergestellt worden, deren chemischer Aufbau sich an die bekannte Konstitutionsformel des Suprarenins anschließt. Sie haben im ganzen die gleichen pharmakologischen Wirkungen wie das Adrenalin selbst.

---

[1]) Freund, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 65, S. 225, 1911.

[2]) Koch: Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1922 (unter Freund); außerdem Bornstein: Biochem. Z. 1924, Bd. 114, S. 157 u. Schmidt: Journ. of pharmacol. and exp. Ther. 1929, Bd. 35, S. 297.

Ihr Vorzug besteht darin, daß sie z. T. weniger rasch zerstört werden und daher nachhaltiger wirken, daß sie auch bei peroraler Verabreichung in wirksamer Menge resorbiert werden und daß bei der Injektion die Blutdrucksteigerung zwar weniger hoch, aber dafür langdauernder ist und nicht wie häufig beim Adrenalin von einer Blutdrucksenkung gefolgt ist. Ihre Wirkung auf die Atmung ist nur z. T. pharmakologisch untersucht worden. Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, an Kaninchen, deren Atmung durch eine vorherige Morphingabe herabgesetzt war, die Wirkung von Adrenalin, Ephedrin, Ephetonin, Sympatol, Corbasil, Icoral und Oxin auf das Atemzentrum zu untersuchen.

Adrenalin.

Die Wirkung des Adrenalins ist nach allen Richtungen hin bereits so eingehend untersucht und beschrieben worden, daß es sich erübrigt, näher darauf einzugehen. Lediglich zu Vergleichszwecken wurden einige Versuche mit Adrenalin am Kaninchen gemacht, deren Ergebnisse wiedergegeben werden sollen.

Die in den Tabellen wiedergegebenen Atemfrequenz- und Volumenwerte wurden gefunden, indem die Atmung der Kaninchen jeweils eine halbe Minute kontrolliert wurde.

Adrenalin I

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	26	550
0,02 g Morphin		
2	25	450
4	24	430
10	19	360
0,02 mg Adrenalin		
1	23	410
2	23	410
3	22	400
5	22	400
7	21	400
10	21	390
15	19	330
0,04 mg Adrenalin		
1	20	400
2	19	360
3	21	350
4	21	360
6	20	350
8	19	360
10	19	330
0,06 mg Adrenalin		
1	22	380
2	23	430
3	22	430
4	23	450
5	23	450
6	24	470
10	24	480
15	25	440
0,08 mg Adrenalin		
1	28	450
2	28	440
3	30	440
5	30	450
7	30	430
10	30	430
12	33	450

Adrenalin II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	26	440
0,02 g Morphin		
3	13	200
5	13	190
10	12	190
0,1 mg Adrenalin		
½	14	240
2	14	250
3	14	250
4	15	270
5	15	270
7	13	240
10	13	240
0,2 mg Adrenalin		
1	23	150
2	27	350
3	22	290
4	20	290
5	19	290
7	16	280
10	14	280
0,3 mg Adrenalin		
½	14	160
2	20	280
3	20	320
4	19	340
5	18	350
7	15	310
10	15	330
15	14	310
0,4 mg Adrenalin		
½	13	250
2	16	300
3	17	340
4	16	360
5	16	340
7	16	340
10	13	310
15	13	280

Ephedrin.

Ephedrin wurde dargestellt aus einer in China vorkommenden Pflanze, die schon seit Jahrtausenden dort als Volksmedizin gegen Asthma und Erkältung der Luftwege gebraucht wird. Seine Wirkung ist ähnlich der des Adrenalins. Wie es auf den Blutkreislauf und den Blutdruck wirkt, ist bereits vielfach untersucht, während die Wirkung auf das Atemzentrum weniger eingehend beschrieben worden ist. Kreitmair[3]) gab eine eingehendere Zusammenstellung über die Wirkungen des Ephedrins nach eigenen Untersuchungen und Auszügen aus der bisher erschienenen einschlägigen Literatur. Hier interessiert nur die Ephedrinwirkung auf das Atemzentrum. Miura[4]) fand beim Frosch nach Ephedrinvergiftung Atemstillstand, bei Kaninchen und Hunden Beschleunigung der Atmung und später dann einen Respirationsstillstand. Auch Chen[5]) beobachtete nach Ephedrinvergiftung Exitus durch Atemlähmung und Herzschwäche. Kreitmair berichtet in seiner Arbeit, daß die Ephedrinwirkung auf die Respiration zustande kommt durch Einwirkung auf das Atemzentrum und auf die glatte Muskulatur der Bronchien. Die zentrale Wirkung äußert sich in Vertiefung des Atemvolumens bei gleichbleibender oder zunehmender Frequenz durch kleine Dosen, in Verlangsamung durch große und in Atemlähmung durch toxische Dosen. Die Wirkung an sich tödlich wirkender Dosen entgegengesetzt wirkender Mittel kann durch entsprechende Gaben Ephedrin wieder aufgehoben werden.

In vorliegender Arbeit wurde nun die Wirkung des Ephedrins auf das Atemzentrum von Kaninchen untersucht, deren Atmung vorher durch Morphin herabgesetzt war. Den Kaninchen wurde intravenös 0,02 g Morphin verabreicht und dann nach 10 — 15 Minuten, wenn die volle Wirkung des Morphins eingetreten war, Ephedrin in Dosen von 0,025 g bis 0,1 g injiziert. Es wurde festgestellt, daß gleich nach der Injektion sowohl die Atemfrequenz wie das Volumen erheblich anstiegen, z. T. noch erheblich über die Normalwerte vor der Morphininjektion. Die Wirkung des Ephedrins hielt etwa 2 — 3 Stunden an, dann drang die Morphinwirkung wieder durch und Atemfrequenz und Volumen sanken wieder. Die genauen Zeit- und Injektionswerte sind aus den Tabellen ersichtlich.

---

[3]) Kreitmair, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 120, S. 189, 1927.
[4]) Miura: Berlin. klin. Wo. 1887, Nr. 38, S. 707.
[5]) Chen: Journ. of pharmacol. and eyp. Ther. 1926, Bd. 27, S. 1.

Ephedrin I

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	26	500
0,02 g Morphin		
3	20	260
5	21	270
10	19	270
0,025 g Ephedrin		
1	19	270
3	18	270
5	18	300
7	19	290
10	18	270
0,05 g Ephedrin		
1	18	250
3	18	260
5	19	340
7	22	350
10	22	350
15	23	330
0,1 g Ephedrin		
1	27	410
3	25	470
5	31	460
7	32	520
10	34	490
12	36	490
15	39	500
20	38	500
25	38	460
30	35	450
35	38	450
40	30	440
45	30	450
50	29	420
55	25	390
60	27	400
65	26	380
70	24	390
75	21	350
80	22	340
85	21	320
90	22	330

Ephedrin II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	20	550
0,02 g Morphin		
3	13	250
5	13	250
10	12	200
0,05 g Ephedrin		
1	16	250
2	17	300
3	17	300
5	15	280
7	16	280
10	15	290
15	14	270
20	14	280
25	15	260
0,05 g Ephedrin		
1	16	290
2	20	410
3	19	380
5	17	380
7	17	390
10	17	380
15	18	390
20	18	420
25	18	430
30	20	450
35	21	380
40	25	390
45	30	400
50	35	420
55	32	400
60	42	410
65	41	430
70	44	420
75	50	430
80	49	420
85	49	400
90	52	390
95	56	360
100	57	350
110	56	330
120	55	320

Ephedrin III

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	20	340
0,0225 g Morphin		
5	14	150
10	10	130
15	7	90
0,05 g Ephedrin		
1	8	110
2	9	110
5	8	120
7	9	130
10	10	140
15	9	110
20	9	110
25	9	110
30	12	130
35	14	130
40	16	120
45	13	110
50	12	110
0,05 g Ephedrin		
1	14	140
2	15	160
3	17	150
5	16	150
7	17	150
10	17	150
15	18	150
20	17	200
25	18	210
30	18	210
35	18	240
40	21	280
45	23	250
50	26	260
55	24	240
60	20	200
65	19	180
70	20	170
75	20	180
80	20	170
85	20	160
90	20	130

Ephedrin IV

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	24	260
0,01 g Morphin		
3	17	160
5	17	160
10	13	120
0,025 g Ephedrin		
1	18	160
2	18	160
3	18	150
5	17	160
7	16	140
10	16	140
12	16	150
15	16	160
20	14	140
25	14	150
30	14	150
0,05 g Ephedrin		
1	17	180
2	18	190
3	17	180
5	16	170
7	16	170
10	16	170
15	23	230
20	22	220
25	18	210
30	19	220
35	25	230
40	24	210
45	24	190
50	23	180
55	22	170
60	20	180
0,0375 g Ephedrin		
1	20	180
2	19	190
3	22	200
5	21	180
7	21	190
10	18	190
12	20	180
15	21	190
20	25	200
25	26	220
30	24	210
35	24	200
40	24	220
45	36	210
50	40	230
55	50	220

Sowohl Frequenz wie Volumen blieben noch über zwei Stunden auf dieser Höhe.

Ephetonin.

Ephetonin ist das unter diesem Namen im Handel befindliche, synthetisch hergestellte Ephedrin. Zwischen dem natürlichen, optisch aktiven Ephedrin und dem synthetischen, optisch inaktiven Ephetonin, sollen weder qualitative noch quantitative Unterschiede vorkommen [6]). Franken [7]) untersuchte die Wirkung des Ephetonins beim Menschen, wovon hier nur die Wirkung auf das Atemzentrum interessiert. Durch narkotische Depression senkte er die Zahl der Atemzüge und das Volumen und fand nach intravenöser Zufuhr von 0,025 g Ephetonin eine Steigerung der Minutenleistung um 22% und zwar durchschnittlich für 11 Minuten. Auch Herxheimer und Kost [8]) stellten Versuche mit Ephetonin beim Menschen an und fanden, daß die Lungenventilation unter Grundumsatzverhältnissen nach Ephetoningaben regelmäßig gesteigert ist. Diese Volumensteigerung wurde aber weniger durch Frequenzzunahme, sondern hauptsächlich durch eine größere Atemtiefe erzielt.

In vorliegender Arbeit wurde die Wirkung von Ephetonin auf das Atemzentrum von Kaninchen untersucht, deren Atmung durch intravenöse Zufuhr von 0,02 g Morphin herabgesetzt war. Es wurden Dosen von 0,025 g — 0,15 g Ephetonin injiziert. Die Lungenventilation stieg gleich nach der Injektion an. Den größeren Anteil an dieser Steigerung hatte die größere Tiefe der Atemzüge und weniger die höhere Atemfrequenz, die verhältnismäßig nicht so hoch anstieg wie das Volumen und auch schneller wieder fiel. Die Wirkung des Ephetonins dauerte etwa $^1/_2$ — 1 Stunde. Die genauen Zeit- und Injektionswerte sind aus den Tabellen ersichtlich.

---

[6]) Kreitmair: Münch. med. Wo. 1927, S. 190.
[7]) Franken, H.: Klin. Wo. 1930, 1, S. 1126.
[8]) Herxheimer und Kost: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 165, S. 111, 1932.

Ephetonin I

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	20	630
0,02 g Morphin		
3	12	300
5	12	370
10	12	410
0,025 g Ephetonin		
1	16	470
3	15	490
5	14	480
7	12	440
10	12	430
15	13	420
20	12	400
25	14	420
30	14	430
35	14	420
40	14	420
45	13	420
0,05 g Ephetonin		
1	15	460
3	16	500
5	17	530
7	17	510
10	16	480
15	14	450
20	15	450
25	15	440
30	15	420
35	15	430
40	14	420
45	14	440
50	13	410
0,1 g Ephetonin		
2	18	570
3	17	500
5	18	480
7	19	490
10	18	470
15	18	460
20	17	440
25	15	420
30	16	420
35	15	420
40	15	400
45	16	410
50	15	400

Ephetonin II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	27	440
0,02 g Morphin		
3	12	230
5	10	210
10	9	260
15	8	280
0,05 g Ephetonin		
1	13	400
2	10	340
3	11	360
5	11	350
7	11	350
10	11	350
12	11	350
15	11	340
20	11	340
25	11	330
30	11	320
35	11	320
40	11	310
45	11	320
50	11	310
55	11	300
60	11	300
0,1 g Ephetonin		
1	14	360
2	14	360
3	13	390
5	14	390
7	17	400
10	17	390
15	14	390
20	15	390
25	13	370
30	13	340
35	13	330
40	14	320
45	13	340
50	13	330
55	13	330
60	13	320

Ephetonin III

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	32	470
0,02 g Morphin		
3	16	230
5	16	240
10	15	240
0,15 g Ephetonin		
1	20	350
2	19	400
3	18	400
5	19	370
7	20	390
10	18	350
15	20	350
20	20	350
25	21	350
30	22	330
35	21	320
40	21	310
45	21	330
50	22	280
55	21	280
60	21	260

Sympatol.

Sympatol ist ebenfalls eine dem Adrenalin nahestehende Substanz. Kuschinski[9]) untersuchte die Wirkung des Sympatols auf den durch Pilocarpin erzeugten Bronchospasmus bei Katzen und fand, daß durch entsprechende Gaben Sympatol dieser Bronchospasmus, ebenso wie durch Adrenalin, gelöst wird. Das Sympatol zeigte aber eine viel anhaltendere Wirkung als Adrenalin. Durch Adrenalin konnte der Bronchospasmus nur drei Minuten lang unterbrochen werden, während er nach einer entsprechenden Dosis Sympatol sich nur nach weiterer Zuführung von Pilocarpin wieder einstellte. Lasch[10]) und Ehrismann[11]) haben die Pharmakologie des Sympatols näher erforscht und dabei gefunden, daß die qualitativen Wirkungen mit den des Adrenalins in nahezu allen untersuchten Punkten übereinstimmen. Quantitativ verhielt sich die Wirkung des Sympatols zu der des Adrenalins ungefähr wie 1 : 50. Die Sympatolwirkung war aber jedesmal viel anhaltender als diejenige des Adrenalins, was auch in vorliegender Arbeit in Bezug auf das Atemzentrum festgestellt wurde.

Kaninchen, deren Atmung durch intravenöse Zufuhr von 0,02 g Morphin herabgesetzt war, wurden Sympatoldosen von 0,03 - 0,06 g injiziert. Es wurde festgestellt, daß unmittelbar nach der Injektion

[9]) Kuschinski: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 156, S. 304, 1930.
[10]) Lasch: ebenda Bd. 124, S. 231, 1927.
[11]) Ehrismann: D. m. W. 1927, S. 1263.

das Atemvolumen regelmäßig stark fällt, gleich darauf rapide wieder ansteigt und dann langsam wieder fällt. Die Atemfrequenz verhielt sich bei einigen Tieren genau so wie das Volumen, bei anderen stellte sich nicht das steile Abfallen gleich nach der Injektion ein, sondern es wurde hier festgestellt, daß die Frequenz sofort steil anstieg und dann langsam wieder fiel. Die Wirkung des Sympatols hält etwa 20 — 30 Minuten an. Die genauen Zeit- und Injektionswerte sind aus den Tabellen ersichtlich.

Sympatol I

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	40	370
0,02 g Morphin		
3	39	220
5	35	230
10	27	220
15	14	180
0,06 g Sympatol		
2	20	130
5	17	190
7	17	180
10	18	240
12	17	230
15	17	240
20	15	220
25	15	220
30	13	160
35	11	150
40	11	150
0,06 g Sympatol		
1	16	120
2	16	220
4	18	230
7	17	250
10	16	200
15	14	190

nach Min.	Frequenz	Volumen
0,06 g Sympatol		
1	19	180
2	31	310
3	31	320
5	37	340
7	21	390
10	40	360
15	33	340
20	31	300
0,03 g Sympatol		
1	34	240
2	41	350
3	41	360
5	32	310
7	30	320
10	27	300
15	25	300
0,06 g Sympatol		
1	23	110
2	33	390
3	28	350
5	24	410
7	25	360
10	24	340
12	23	330
15	22	320
20	23	310
25	25	310

Sympatol II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	21	540
0,02 g Morphin		
3	16	380
5	13	340
10	11	300
0,03 g Sympatol		
2	16	340
5	14	350
7	14	350
10	13	340
12	11	340
15	12	340
20	12	340
25	11	340
30	10	320
35	11	350
40	13	350
45	12	340
50	12	340
0,03 g Sympatol		
2	17	280
5	23	370
7	24	390
10	18	410
12	15	410
15	15	410
20	16	450
25	14	430
30	15	460
35	14	420
40	14	430
45	13	370
0,03 g Sympatol		
2	34	220
3	51	330
4	49	340
5	50	320
7	42	400
10	34	420
12	28	460
15	23	460
20	18	460
25	21	550
30	18	570
35	21	570
40	16	500
45	17	550
50	16	480

Sympatol III

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	22	470
0,02 g Morphin		
3	15	280
5	14	280
10	11	240
15	12	220
0,06 g Sympatol		
1	10	100
2	27	210
3	45	310
4	33	330
5	27	330
7	20	300
10	16	280
15	15	300
20	13	270
25	13	280
30	13	270
0,06 g Sympatol		
½	7	120
2	15	260
3	21	330
4	18	300
5	16	290
7	15	290
10	16	290
15	13	250
20	13	240
0,06 g Sympatol		
½	8	140
2	16	240
3	17	260
4	15	280
5	16	250
7	15	250
10	15	260
15	14	280
20	15	300
30	15	340
40	14	270

Sympatol IV

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	43	500
0,01 g Morphin		
3	27	350
5	27	380
10	23	380
15	21	350
0,06 g Sympatol		
½	10	200
2	43	300
3	47	350
5	36	420
7	29	450
10	24	460
15	20	450
25	17	480
35	20	540
45	21	500
55	22	480
60	21	470
0,03 g Sympatol		
½	42	350
2	41	470
3	43	490
4	43	490
5	43	490
7	35	560
10	36	540
15	35	570
20	36	570
25	43	500
30	37	540
35	41	570
40	42	520
45	42	470

Sympatol V

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	24	570
0,015 g Morphin		
3	19	420
5	15	360
10	12	300
0,06 g Sympatol		
½	8	180
2	17	270
3	29	330
5	35	370
7	32	360
10	27	370
15	21	350
20	16	310
25	15	310
30	13	290
35	13	280
40	14	310
45	12	290
0,06 g Sympatol		
½	7	150
2	25	300
3	34	380
4	40	450
5	33	440
7	27	430
10	19	450
15	14	410
20	13	430
25	15	390
30	16	370
35	13	360
40	14	390
45	15	360
0,06 g Sympatol		
½	9	180
2	27	340
3	43	370
4	52	430
5	48	490
7	50	560
10	37	540
15	26	570
20	17	550
25	20	530
30	16	540
35	17	560
40	15	560
45	18	570
50	21	550
55	17	570

Corbasil.

Corbasil ist ein synthetisches Ersatzmittel des Adrenalins, welches sowohl in seinem chemischen Aufbau wie in qualitativer Hinsicht diesem sehr ähnelt, während in quantitativer Hinsicht das Adrenalin etwa 5 — 10 mal stärker wirkt. Die Corbasillösungen sind gegen Luftsauerstoff sehr empfindlich und färben sich bei Luftzutritt rötlich. Diese, dem Luftsauerstoff ausgesetzten Lösungen sind nicht mehr brauchbar. Hirsch[12]) unterzog das Corbasil einer klinischen Untersuchung und kam zu dem Ergebnis, daß der klinische Effekt mit Corbasil etwa der gleiche wie mit Suprarenin sei. Über die Wirkung des Corbasils speziell auf die Atemwirkung berichtet er nichts.

Es wurde nun in vorliegender Arbeit die Wirkung des Corbasils auf die Atmung morphinisierter Kaninchen untersucht. Es wurden Dosen von 0,2 mg bis 2 mg injiziert. Das Atemvolumen wurde gleich nach der Injektion regelmäßig ein wenig herabgesetzt und stieg dann ganz rapide an. Die Frequenz verhielt sich bei einigen Tieren genau so, während bei anderen die Frequenzverminderung gleich nach der Injektion nicht eintrat, sondern sofort ein steiler Anstieg. Die Corbasilwirkung war nach 4 — 7 Minuten, je nach der Größe der injizierten Dose, vorbei. Bei der Injektion von 2 mg Corbasil trat zunächst ganz kurz ein steiler Anstieg von Atemvolumen und Frequenz ein, der dann gleich wieder abfiel. Es trat dann ein vollkommener Atemstillstand ein, der etwa 2 Minuten anhielt. Dann stellte sich die Atmung wieder ein, die Lungenventilation war stark vermehrt und kam dann bald wieder in normale Bahnen. Die genauen Zeit- und Injektionswerte sind aus den Tabellen ersichtlich.

[12]) Hirsch: D. m. W. 1933, 1, S. 446.

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	22	340
0,02 g Morphin		
3	15	130
5	13	120
10	10	110
0,2 mg Corbasil		
½	9	90
1	14	150
3	10	110
5	9	110
0,4 mg Corbasil		
½	15	80
1	17	170
2	12	140
3	10	130
4	9	120
5	9	120
0,6 mg Corbasil		
½	20	100
1	28	230
2	20	190
3	15	170
4	10	130
5	9	120

nach Min.	Frequenz	Volumen
1,0 mg Corbasil		
½	22	100
1	43	180
2	41	250
3	33	300
4	24	280
5	18	240
6	14	210
7	11	170
8	10	160
9	10	160
10	9	150
12	9	130
15	9	130
2,0 mg Corbasil		
½	25	100
1	48	160
2	28	230
3	10	130
4	4	70
5	1	30
6	0	0
7	0	0
8	3	30
9	7	160
10	20	310
12	28	400
15	17	300
17	16	300
20	16	280
25	13	230
30	11	190
35	10	190
40	11	170
45	10	160

Corbasil II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	20	440
0,02 g Morphin		
3	9	200
5	8	200
10	6	170
15	6	170
0,2 mg Corbasil		
½	4	70
1	11	270
2	8	210
3	6	170
4	5	150
5	6	150
0,4 mg Corbasil		
½	3	60
1	10	280
2	7	220
3	6	190
4	6	180
5	6	200
7	5	180
0,6 mg Corbasil		
½	4	70
1	11	300
2	9	310
3	7	250
4	7	240
5	7	240
7	8	250
10	6	220
12	5	200
15	6	210
20	5	190
1,0 mg Corbasil		
½	7	120
1	14	270
2	12	340
3	10	300
4	7	240
5	7	240
7	7	230
10	7	210
15	6	190

Corbasil III

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	25	470
0,02 g Morphin		
5	13	260
10	14	270
15	13	240
0,2 mg Corbasil		
½	10	140
1	13	240
2	16	270
3	13	250
4	12	240
5	11	240
0,4 mg Corbasil		
½	9	120
1	12	300
2	16	330
3	14	290
4	13	250
5	12	240
0,6 mg Corbasil		
½	10	150
1	18	290
2	17	350
3	17	310
4	15	270
5	14	280
7	12	240
10	12	250
1,0 mg Corbasil		
½	11	90
1	20	300
2	21	380
3	17	310
4	15	270
5	12	280
7	11	290
10	12	260
12	12	240
15	11	240

Icoral.

Icoral ist eine Kombination zweier synthetisch hergestellter Basen von adrenalinähnlichem Aufbau, welche die Indikationen der Kampfertherapie erfüllen kann. Der Mangel des Kampfers ist seine langsame und nicht sicher dosierbare Wirkung. Die übrigen Kampferersatzmittel (Hexeton, Coramin, Cardiazol) besitzen gegenüber dem Kampfer den Vorzug der rasch eintretenden Wirkung und geringerer Giftigkeit, größerer therapeutischer Breite und stärker erregender Wirkung, Vorteile, welche den Ersatzmitteln dem Kampfer gegenüber vielfache Überlegenheit geben. Trotzdem bleibt als Nachteil die kurze Wirkungsdauer bestehen. Die kampferartigen Mittel kommen hauptsächlich bei Kollapszuständen in Anwendung. Bei

Icoral I

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	19	750
0,02 g Morphin		
3	15	500
5	16	470
7	14	450
10	12	430
12,5 mg Icoral		
1	31	550
2	33	540
3	35	590
5	35	600
7	30	580
10	30	640
12	34	680
15	35	770
17	35	800
20	41	730
25	41	700
30	47	650
35	43	640
40	41	650
45	42	600
50	42	570
55	38	590
60	39	600
65	34	530
70	33	540
75	29	450
80	25	470
85	23	450
90	21	440
12,5 mg Icoral		
1	30	500
2	35	560
3	35	550
5	33	570
7	35	600
10	36	610
12	40	690
15	39	700
20	43	790
25	45	760
30	48	750
35	47	770
40	45	730
45	48	700
50	39	620
55	36	600
60	31	570
65	27	550
70	28	530
75	26	510
80	21	490
85	22	480
90	19	470

schwerem Kollaps wird stets mit der Gefäßschwäche ein Nachlassen der Atmung einhergehen. Daher sind zu dessen Bekämpfung Präparate erforderlich, die das Gefäßsystem möglichst nachhaltig tonisieren und gleichzeitig das Atemzentrum erregen. Ein derartiges Präparat ist nach den Untersuchungen von Weese [13]) das Icoral, eine Kombination einer synthetisch dargestellten, lobelinartig auf das Atemzentrum erregend wirkenden Base und einem den Blutdruck erhöhenden Oxy-nor-Ephedrin. Eichholtz stellte nach den Angaben von Weese fest, daß die Atemzüge des morphinisierten Kaninchens nach Verabreichung des lobelinartigen Bestandteils des Icorals ganz erheblich vertieft und beschleunigt werden. Bei Dosen

Icoral II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	24	500
0,02 g Morphin		
3	16	310
5	15	300
10	12	280
12,5 mg Icoral		
1	29	400
2	31	410
3	35	480
5	39	470
7	41	520
10	44	550
12	42	540
15	45	590
20	47	610
25	45	580
30	48	590
35	45	570
40	41	530
45	37	500
50	33	520
55	27	510
60	22	460
65	18	410
70	17	430
75	19	390
80	16	360
85	15	330
90	15	340
12,5 mg Icoral		
1	20	460
2	27	500
3	31	490
5	37	550
7	41	580
10	45	600
12	43	580
15	46	620
20	48	650
25	49	630
30	47	640
35	45	610
40	41	620
45	37	570
50	33	520
55	36	530
60	33	490
65	27	460
70	23	450
75	22	420
80	20	400
85	18	380
90	19	380

[13]) Weese: Klin. Wo. 1933, 1, S. 815.

von 0,1 mg pro kg Kaninchen fand er eine Zunahme des Atemvolumens pro Minute um 80 %. Die Wirkung hielt etwa 20 — 30 Minuten an. Der Angriffspunkt dieses Icoralbestandteils ist das Atemzentrum selbst. Schoen und Lemmel[14]) untersuchten die klinischen Begleiterscheinungen des Icorals. Sie beobachteten 16 Fälle von schwerer CO- und Veronalvergiftung, denen 40 — 80 mg der das Atemzentrum erregenden Base des Icorals intravenös oder intramuskulär injiziert wurden. Regelmäßig fanden sie eine starke Erregung der Atmung, die immer in Vertiefung bestand. Die Frequenz wurde bei rascher Atmung verlangsamt, in der Regel aber beschleunigt. Die Wirkungsdauer war mit 20 — 30 Minuten begrenzt. Die das Atemzentrum erregenden und den Blutdruck erhöhenden Bestandteile des Icorals sind im Verhältnis 4 : 1 gemischt, was nach längeren Untersuchungen als am besten wirkend festgestellt wurde

Icoral III

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	20	650
0,02 g Morphin		
3	12	320
5	12	310
10	9	270
15	9	250
12,5 mg Icoral		
1	30	480
3	41	640
5	40	620
7	43	640
10	44	600
12	42	580
15	40	560
20	35	540
25	37	520
30	31	470
35	26	420
40	22	400
45	21	400
50	21	390
55	20	370
60	19	360
65	18	350
70	15	320
75	12	300
80	12	300

nach Min.	Frequenz	Volumen
12,5 mg Icoral		
1	30	400
2	36	740
3	34	750
5	36	640
7	37	660
10	40	630
12	41	620
15	39	540
20	36	540
25	35	500
30	28	460
35	26	450
40	28	410
45	29	420
50	33	430
55	33	410
60	30	400
65	27	380
70	25	350
75	26	360
80	22	330
85	18	320
90	15	330

[14]) Schoen u. Lemmel: Klin. Wo. 1933, 1, S. 816.

Auch Frank[15]) stellte Beobachtungen an über das klinische Bild nach Icoralgaben und machte dieselben Feststellungen wie Schoen und Lemmel.

In vorliegender Arbeit wurde die Wirkung von Icoral auf die Atmung morphinisierter Kaninchen untersucht. Es wurden Dosen von 12,5 mg intravenös verabreicht. Sofort nach der Injektion stiegen Atemfrequenz und Volumen ganz erheblich an und fielen dann langsam wieder ab. Nach $1^1/_2$ Std. war die Wirkung des Icorals vorbei. Bei größeren Dosen trat unter Krämpfen Exitus der Tiere ein. Alle Tiere wurden gleich nach der Injektion für etwa $^1/_4$ Std. sehr unruhig. Die genauen Zeit- und Injektionswerte sind aus den Tabellen ersichtlich.

Oxin.

Oxin ist die zweite Base des Icorals und zwar die, die hauptsächlich den Blutkreislauf anregt. Seine Wirkung auf Herz, Gefäße, Blut usw. ist eingehend von Schaumann[16]) und Rühl[17]) untersucht und beschrieben worden. Über die Oxinwirkung auf das Atemzentrum, die in vorliegender Arbeit untersucht wurde, ist in der Literatur bisher noch nichts erschienen.

Den morphinisierten Kaninchen wurde 6 — 12 mg Oxin injiziert. Fast bei allen Kaninchen trat Exitus ein, aber erst nach mehreren Stunden. Es wurde festgestellt, daß gleich nach der Injektion das Atemvolumeu regelmäßig stark vermindert wurde und dann gleich wieder anstieg bis über die Morphinwerte, während das Normal-Atemvolumen nicht erreicht wurde. Auf dieser Höhe blieb das Volumen dann mehrere Stunden, meist bis zum Exitus. Es konnte z.T. auch nicht durch eine neue Injektion, die zunächst wieder einen steilen Abstieg hervorrief, darüber hinaus erhöht werden. Die Atemfrequenz wurde bei einigen Tieren auch gleich nach der Injektion erheblich herabgesetzt und stieg dann gleich wieder rapide und zwar meistens ganz erheblich über die Normalwerte, während bei anderen diese Frequenzsenkung nach der Injektion nicht gefunden wurde. Die Frequenzsteigerung hielt mehrere Stunden an. Die genauen Zeit- und Injektionswerte sind aus den Tabellen ersichtlich.

---

[15]) Frank: D. m. W. 1933, 1, S. 764.
[16]) Schaumann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 160, S. 127, 1931.
[17]) Rühl: ebenda, Bd. 164, S. 8, 1932.

Oxin I

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	24	470
0,02 g Morphin		
3	16	280
5	14	220
10	10	170
12,5 mg Oxin		
1	0	0
2	2	50
3	15	70
5	30	140
7	41	220
10	36	290
12	39	320
15	39	330
20	36	340
25	32	320
30	30	310
35	29	300
40	28	300
45	29	310
50	28	300
55	30	310
60	31	330
65	31	320
70	33	330
75	38	340
80	38	340
85	41	340
90	43	340
95	45	330
100	48	330
105	48	340
110	54	330
115	57	290
120	58	290
125	59	290
12,5 mg Oxin		
1	30	60
2	49	80
3	58	170
5	59	280
7	58	300
10	60	290
12	60	310
15	57	340
20	58	350
25	60	340
30	58	340
35	59	350
40	60	330
45	61	320
50	60	320
55	60	280
60	58	250
65	57	270
70	59	270
75	62	280
80	62	280
85	62	280
90	61	260

Nach 120 Minuten Exitus.

Oxin II

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	35	470
0,02 g Morphin		
3	6	180
5	5	170
10	5	180
12,5 mg Oxin		
1	11	80
2	19	160
3	17	190
5	23	350
7	17	280
10	18	280
12	18	290
15	16	270
20	14	260
25	10	230
30	11	230
35	10	230
40	10	220
45	12	230
50	10	220
55	12	230
60	12	220
65	10	220
70	10	230
75	9	230
80	9	230
85	12	220
90	12	230

nach Min.	Frequenz	Volumen
6,25 mg Oxin		
1	20	120
2	25	140
3	35	270
5	31	430
7	30	410
10	26	400
12	26	380
15	26	380
20	26	380
25	26	350
30	25	350
35	26	360
40	27	380
45	30	410
50	32	410
55	34	420
60	34	420
65	32	400
70	41	420
75	49	380
80	43	390
85	44	380
90	44	370
95	38	380
100	41	390
105	38	380
110	40	420
115	39	400
120	41	410

Das Tier ist nach 20 Std. noch krank.

Oxin III

nach Min.	Frequenz	Volumen
Normal	28	470
0,02 g Morphin		
3	23	270
5	21	230
10	18	250
6,25 mg Oxin		
1	0	0
2	40	300
3	40	340
5	40	330
7	49	380
10	51	350
12	53	330
15	49	330
20	51	300
25	51	260
30	54	260

nach Min.	Frequenz	Volumen
6,25 mg Oxin		
1	20	60
2	52	240
3	55	250
5	58	230
7	54	250
10	56	270
12	55	260
15	55	270
20	55	260
25	55	250
30	51	250
35	48	240
40	48	240
45	50	240
50	43	250
55	40	270
60	43	280
65	45	270
70	52	280
75	50	280
80	56	270
85	56	270

Nach 6 Std. Exitus unter Krämpfen

Zusammenfassung.

Die von Koch beschriebene antagonistische Beeinflussung der Atemlähmung durch Morphin kommt nicht nur dem Adrenalin selbst zu, sondern auch den, dem Adrenalin chemisch nachgebildeten Sympathicusreizmitteln, die wegen ihrer länger anhaltenden Wirkung und z. T. wegen ihrer Anwendbarkeit bei peroraler Verabreichung heute meist an Stelle von Adrenalin therapeutisch verwandt werden. Mit Ausnahme des Oxins, das vorwiegend die peripheren Wirkungen mit dem Adrenalin gemeinsam hat, aber am Atemzentrum nur wenig wirkt und des Corbasils, dessen Wirkungsweise dem Adrenalin entspricht, das mit ihm aber auch die leichte Zerstörbarkeit und Vergänglichkeit der Wirkung zeigt, sind die anderen untersuchten Mittel — Ephedrin, Ephetonin, Sympatol und Icoral — geeignet, als starke und langdauernde Gegenmittel auf das in seiner Erregbarkeit herabgesetzte Atemzentrum zu wirken.

Lebenslauf.

Am 26. Juli 1911 wurde ich geboren zu Albachten / Westf. als Sohn des Heinrich Schulze-Blasum und seiner Ehefrau Luzia, geb. Lintel-Höping. Nach 4jähriger Volksschulzeit kam ich Ostern 1921 auf das Städt. Gymnasim zu Dülmen, wo ich Ostern 1930 das Abitur bestand. Ich studierte dann in Freiburg i. Br. und Münster i. W. Medizin. Am 26. Juli 1932 bestand ich in Münster das Physikum mit gut. Nach 6 klinischen Semestern in Münster und Freiburg bestand ich am 17. Dezember 1935 in Münster i. W. das medizinische Staatsexamen mit gut.